

SARCOIDE EQUINO. ASPECTOS CLÍNICOS, ETIOLÓGICOS E ANATOMOPATOLÓGICOS

Arita de Cássia Marella Cremasco¹
Julio Lopes Sequeira^{2*}

RESUMO

O sarcoide equino é a neoplasia cutânea mais frequente entre os equídeos. Seu comportamento clínico é localmente agressivo devido à sua capacidade infiltrativa, além de ser refratário a diferentes formas de terapias. Morfologicamente, o sarcoide equino é uma neoplasia predominantemente de tecido fibroso, com origem fibroblástica, não metastatizante, que mostra muito frequentemente o envolvimento da epiderme, podendo ser reconhecido como um tumor bifásico. Na sua apresentação clínica são reconhecidos vários tipos e subtipos, sendo descritos os tipos oculto, verrucoso, nodular, fibroblástico, maligno e misto. A etiologia do sarcoide equino esta relacionada à infecção pelos PVB-1 e PVB-2, porém esta neoplasia deve ser considerada como um tumor induzido por vírus com uma variedade ampla de manifestações resultantes de interações entre o agente etiológico, o ambiente e o genoma do hospedeiro. O objetivo deste artigo é traçar um painel atualizado sobre as características epidemiológicas, clínico-patológicas e etiológicas do sarcoide equino.

Palavras-chave: Sarcoide equino, pele, neoplasia, PVB.

EQUINE SARCOID. CLINICAL, ETIOLOGICAL AND ANATOMOPATHOLOGICAL ASPECTS

ABSTRACT

Equine sarcoid is the most frequent cutaneous neoplasia among equidae. Its clinic behaviour is locally aggressive due to its infiltrative capacity as well as being resistant to different forms of therapy. Morphologically, equine sarcoid is a predominantly fibrous tissue neoplasia, originally fibroblastic and without metastasis, often showing the involvement of epidermis, thus being recognized as a biphasic tumor. In its clinical presentation, several types and subtypes of equine sarcoids are recognized, being described as hidden, verrucous, fibroblastic, malignant and mixed. Etiology of equine sarcoid is related to infection through BPV1 and BPV2, however this neoplasia must be considered as a tumor which is induced by virus, with a wide range of resulting manifestations of interactions between the etiologic agent, the environment and the host genome. The objective of this article is to draw an updated panel over the epidemiologic, clinical-pathological and etiologic characteristics of the equine sarcoid.

Key words: Equine sarcoid, skin, neoplasia, BPV.

¹ Pós-graduanda da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP, Campus de Botucatu, SP.

² Docente da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP, Campus de Botucatu, SP.

* Prof. Ass. Dr. Julio Lopes Sequeira FMVZ – UNESP Deptº. Clínica Veterinária, Distrito de Rubião Jr, s/n, CEP 18618-000 Botucatu – SP, sequeira@fmvz.unesp.br

SARCOIDE EQUINO. ASPETOS CLINICOS, ETIOLÓGICOS E ANATOMOPATOLOGICOS.

RESUMEN

La sarcoidosis equina es la neoplasia cutánea mas frecuente entre los caballos. Su comportamiento clínico es localmente agresivo debido a su capacidad de infiltración, además de ser refractario a diferentes formas de terapias. Morfológicamente, la sarcoidosis equina es una neoplasia predominantemente del tejido fibroso, con origen fibroblástico, sin metástasis, lo que demuestra muy frecuentemente el involucramiento de la epidermis, y puede ser reconocido como un tumor bifásico. En su presentación clínica son reconocidos varios tipos y subtipos, siendo descritos los tipos oculto, verrugoso, nodular, fibroblástico, maligno y mixto. La etiología de la sarcoidosis equina está relacionada a la infección con PVB1 y PVB2, sin embargo, esta neoplasia debe ser considerada como un tumor inducido por virus con una gran variedad de manifestaciones resultantes de interacciones entre el agente etiológico, el ambiente y el genoma del hésped. El objetivo de este artículo es trazar un panel actualizado sobre las características epidemiológicas, clínico-patológicas y etiológicas del sarcoide equino.

Palabras-clave: Sarcoide equino, piel, neoplasia, PVB.

INTRODUÇÃO

Sarcoide equino é a neoplasia cutânea mais frequente entre os equídeos, que costuma acometer animais com idade inferior a quatro anos, independentemente da raça, sexo ou mesmo característica de pelagem. O aparecimento deste tipo de lesão não sofre influência sazonal e a sua ocorrência tem sido relatada em várias regiões do mundo (1, 2, 3, 4, 5). Seu comportamento clínico é localmente agressivo devido à capacidade infiltrativa, além de ser refratário às diferentes formas de terapias (6).

Este processo foi primeiramente caracterizado por Jackson, em 1936, que definiu a lesão como uma “neoplasia benigna única da pele, localmente invasiva, com componente epidérmico variável e propensão à recorrência.” O nome sarcoide sugerido deve-se à aparência sarcomatosa maligna das lesões (7). Apesar da similaridade na terminologia, não apresenta correlação com a sarcoidose em seres humanos (8). As lesões neoplásicas ocorrem em qualquer região do corpo, porém são registradas com maior frequência na cabeça, especialmente na pino, comissura labial e região periocular, além da região cervical, membros e região ventral (abdominal e paragenital) do corpo. Segundo Scott & Miller Jr. (4), as lesões são predominantemente múltiplas, sendo essa ocorrência muito variável com a frequência variando de 14% a 84%, podem surgir repentinamente, como também desaparecer espontaneamente ou perdurar.

Morfológicamente, o sarcoide equino é uma neoplasia de tecido fibroso, com origem fibroblástica, não metastatizante, que mostra muito frequentemente o envolvimento da epiderme (9, 7, 5). As células neoplásicas são fusiformes ou estreladas e, geralmente, mostram hipercromasia e atipia. O número de mitoses geralmente é baixo, embora variável. Os limites da neoplasia são geralmente indistintos.

Parece não haver predileção por raças (2, 10). No entanto, alguns autores citam maior suscetibilidade para animais das raças Appaloosa, Puro Sangue Árabe, Quarto-de-Milha, e Puro Sangue Inglês (11, 6). No Brasil, Ramos (12), realizando levantamento sobre neoplasias em grandes animais, relataram que a raça Crioula foi a mais frequentemente acometida pelo sarcoide equino no Rio Grande do Sul. Em contrapartida, no noroeste dos EUA, o sarcoide

equino é mais frequente nas raças Paint Horse, Quarto-de-Milha e Puro Sangue Árabe, sendo o único tumor cutâneo encontrado em asininos e muares (13). Deve-se ressaltar que estes dados provavelmente têm relação direta com a composição racial da população equina nas regiões estudadas.

Da mesma forma, não parece haver diferença na suscetibilidade entre os sexos, mas animais castrados mostram acometimento mais frequente (2, 10, 11, 6).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Existem seis tipos de apresentação clínica reconhecidos, que se correlacionam com a característica histológica da lesão. O tipo *oculto* ou superficial é caracterizado por áreas circulares alopecicas e rugosas na pele. O tipo *verrucoso*, como o próprio nome indica, tem aparência semelhante a uma verruga (Figura IA e IB). O tipo *nodular* apresenta dois subtipos. As lesões únicas ou os agregados lobulados de massas subcutâneas esféricas correspondem ao subtipo A. Já o subtipo B é representado por nódulos múltiplos com envolvimento cutâneo e não aderidos ao tecido subjacente. O sarcoide tipo *fibroblástico* possui aparência exofítica fibrovascular, frequentemente lembrando tecido de granulação, sendo que o subtipo um apresenta-se pedunculado enquanto que o subtipo dois apresenta uma base localmente invasiva. O sarcoide do tipo *maligno* é uma forma agressiva e localmente invasiva com infiltração linfática, resultando em múltiplos cordões de massas tumorais estendendo-se à pele e ao tecido subcutâneo adjacente. Também são reconhecidos tipos *mistos* que são formas relativamente comuns e representam lesões que possuem características pertencentes a dois ou mais tipos descritos anteriormente (7).

A frequência dos tipos clínicos do sarcoide equino parece mostrar alguma variação geográfica. O tipo oculto e o tipo verrucoso são particularmente comuns no Reino Unido, porém não são frequentes na África e na Austrália (14). Não existem dados sobre a frequência e correlação entre os diferentes tipos clínicos na literatura nacional.

Vários estudos demonstram a localização preferencial de determinadas formas de apresentação clínica em regiões específicas do corpo. Assim o sarcoide do tipo oculto ocorre mais frequentemente na região cervical, na face, face medial da coxa e região escapular. Já o sarcoide do tipo verrucoso, embora também acometa as regiões da cabeça e cervical, é o tipo predominante na axila e na virilha. As localizações palpebral, prepucial ou mesmo na região da virilha podem mostrar a apresentação típica do sarcoide do tipo nodular. O sarcoide do tipo fibroblástico além de comprometer a axila, a virilha, os membros e a região periocular, é observado naqueles locais previamente traumatizados ou mesmo quando os traumas ocorrem em locais onde já havia a presença de um sarcoide com apresentação clínica diferente. Nas regiões da mandíbula e do codilho predomina a forma mais agressiva da neoplasia denominada de sarcoide do tipo maligno (15, 4).

CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOLÓGICAS

Várias tentativas têm sido feitas no sentido de se estabelecer correlações entre as formas clínicas ou tipos de sarcoide equino e as características histopatológicas das lesões (2, 4). Martens (9), considerando cinco tipos clínicos - oculto, verrucoso, nodular, fibroblástico e misto - relataram que os tipos verrucoso e misto caracterizavam-se por hiperplasia epidérmica e hiperqueratose, além de nítida atividade dermoepidérmica, com formação de "rete pegde" e orientação perpendicular dos fibroblastos em relação à membrana basal ou junção dermoepidérmica ("picket fence") (Figuras IC e ID). Relatam também que estas características, frequentemente, estavam ausentes nos sarcoides dos tipos oculto e nodular. Os mesmos autores verificaram que os sarcoides do tipo fibroblástico apresentavam ulceração

associada a infiltrado inflamatório polimorfonuclear. Segundo Scott & Miller Jr. (4), os achados histopatológicos podem não ser definidores de um tipo clínico específico, porém podem ser utilizados para a sua exclusão. Estes mesmos autores ressaltam que a quantidade de fibras colágenas varia, mas com nítida atividade proliferativa dos fibroblastos dérmicos.

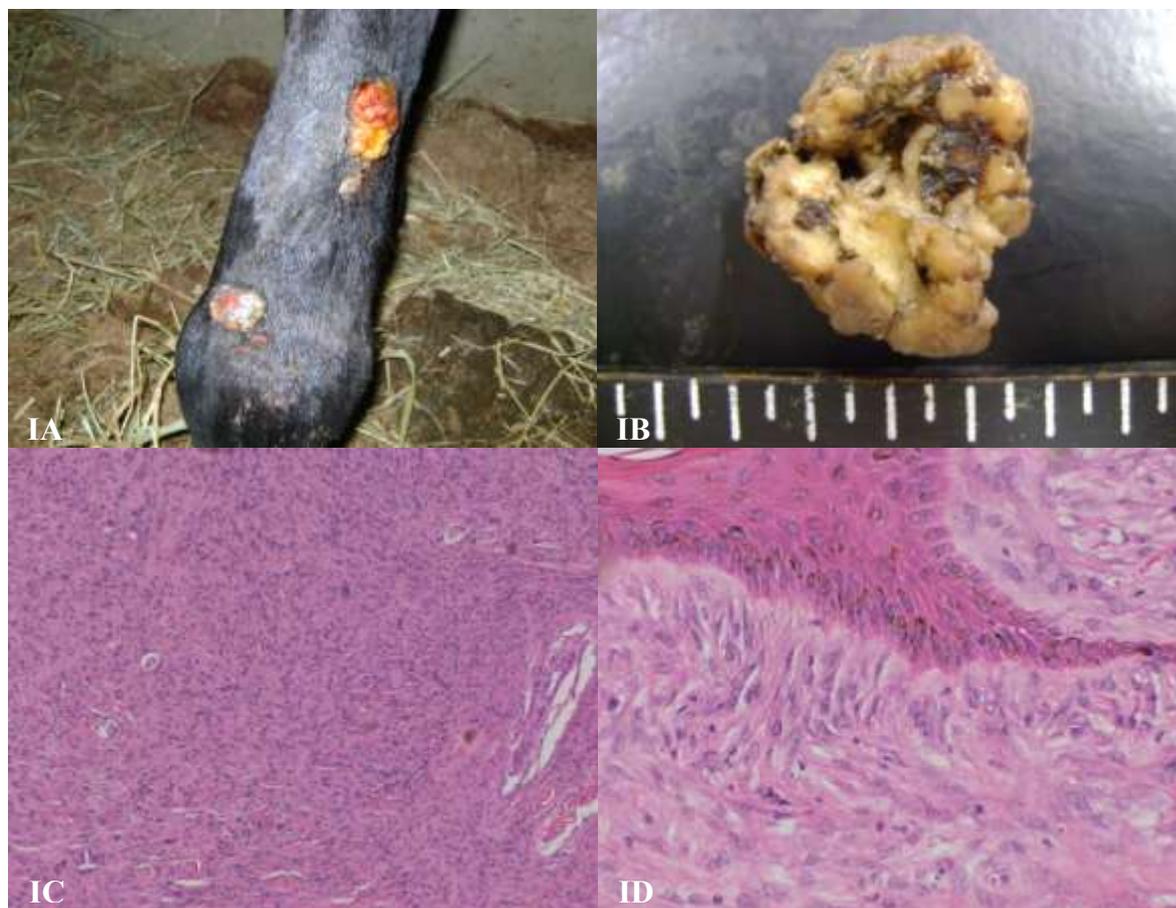


Figura I. Pele. **IA. Sarcoide equino.** Lesões verrucosas no membro anterior. **IB. Sarcoide equino.** Tipo verrucoso caracterizado por massa de tecido esbranquiçada de contornos irregulares. **IC. Sarcoide equino.** Arranjo perpendicular dos fibroblastos. (100x). **ID. Sarcoide equino.** Detalhe para o posicionamento perpendicular dos fibroblastos em relação à epiderme, *picket fence*. (400x).

Além disso, acredita-se que as lesões iniciais disseminem-se para outras áreas no mesmo equino, havendo inclusive a possibilidade de que haja a transmissão para outros por meio de mordidas, fricção, fômites e insetos (16, 17, 4).

O sarcoide equino não metastatiza, porém apresenta alto índice de recorrência. A apresentação clínica inicial pode se transformar em outra, ou mesmo tumores únicos dar origem a lesões múltiplas. Estas transformações podem ocorrer como consequência de traumas, que muitas vezes têm sua origem nos próprios procedimentos utilizados para o diagnóstico, como as biopsias incisionais ou excisionais (4, 7, 6).

ETIOLOGIA

Embora as características clínico-patológicas do sarcoide equino estejam estabelecidas, a sua etiologia ainda é motivo de debate. Os dados epidemiológicos e o seu comportamento

clínico sugerem uma possível origem infecciosa. Muitos estudos demonstraram a associação com a infecção pelo papilomavírus bovino (PVB) (18, 19, 20, 21). Esta associação baseia-se na identificação do DNA de PVB1 ou PVB2 na maioria dos sarcoides equinos (9, 22). Além disso, o DNA viral também tem sido encontrado em pele normal de equino, o que sugere a existência de uma fase de latência do processo, assim como explicaria a alta taxa de recorrência após a excisão cirúrgica (4).

Já é conhecida a produção da proteína transformante principal (E5) dos PVBs tipos 1 e 2 nos sarcoides equinos, porém parece não ocorrer a infecção produtiva geradora de virions (21). A expressão de genes virais como o E5, pode contribuir para a persistência do vírus, assim como para a patogênese da doença por reduzir a expressão de MHC classe I (20). Este poderia ser o mecanismo de evasão utilizado pelo PVB nos casos de sarcoide equino e que tem sido descrito como responsável pela progressão maligna associada a neoplasias relacionadas aos papilomavírus (22). Além disso, foi demonstrada a forte associação entre o risco de desenvolvimento do sarcoide equino e determinados alelos do MHC classe II, sugerindo a predisposição genética ao desenvolvimento deste tipo de neoplasia (23). Embora haja aspectos hereditários que devam ser ressaltados, é importante caracterizar que a etiologia do sarcoide equino é provavelmente multifatorial. Assim, esta neoplasia deve ser considerada como um tumor induzido por vírus com uma variedade ampla de manifestações resultantes de interações entre o agente etiológico, o ambiente e o genoma do hospedeiro (10).

MECANISMOS CELULARES E MOLECULARES

Os mecanismos celulares e moleculares exatos que levam ao desenvolvimento do sarcoide equino não são conhecidos. No entanto, a perturbação nos mecanismos de controle do ciclo celular é uma característica biológica comum no câncer humano, entretanto sua ocorrência na patogênese do sarcoide equino permanece pouco investigada (24).

O crescimento tumoral é determinado por três fatores principais: o tempo do ciclo celular, a porcentagem das células em proliferação e o número de células perdidas. Portanto, além dos marcadores de proliferação celular, outro índice muito importante relacionado com o comportamento biológico das neoplasias é a apoptose (25).

Alterações no mecanismo de controle do ciclo celular e a proliferação celular têm sido amplamente estudadas por mostrar uma boa correlação com o comportamento biológico dos tumores, permitindo que se obtenham informações que orientem o tratamento e o prognóstico de pacientes oncológicos (26, 24).

Existem muitos métodos de avaliação da proliferação celular, entre estes pode ser citado o antígeno Ki-67 (MIB-1) que pode ser detectado em todas as fases do ciclo celular menos na G₀, tendo, portanto, relação direta com a fração de crescimento de uma população celular (27, 28). A marcação imunoistoquímica pelo Ki-67 para avaliar o índice proliferativo dos sarcoides equinos foi utilizada por poucos autores (9, 24, 29). Geralmente, a porção mesenquimal das lesões relacionadas ao sarcoide equino não está associada a altos níveis proliferativos, mostrando índices semelhantes aos encontrados na pele normal (24). Porém, quando avaliadas em separado, as regiões mais superficiais dos tipos verrucoso e fibroblástico, próximas a junção dermoepidérmica, mostram atividade proliferativa significativamente mais alta, se comparadas aos tipos oculto e nodular (9, 29). Estes achados sustentam as observações prévias, inclusive clínicas, de que o sarcoide equino pode permanecer quiescente durante anos (9, 24). Esta característica clínica é observada principalmente nos tipos nodular e verrucoso, que, no entanto, sem razão aparente, podem transformar-se dramaticamente em tumores de crescimento rápido e de difícil tratamento, como os sarcoides do tipo maligno e fibroblástico (29).

As citoqueratinas são filamentos intermediários presentes na maioria das células epiteliais, membros de uma família de mais de vinte subtipos, responsáveis por funções importantes do citoesqueleto. A citoqueratina 10 (K10) é um marcador da diferenciação expresso pelas células suprabasais do epitélio escamoso (30). Já foi verificado que a expressão imunoistoquímica de K10 no componente epitelial dos sarcoides equinos, embora presente no epitélio suprabasal, mostra intensidade mais fraca do que no epitélio normal, o que pode significar a ocorrência de uma alteração na diferenciação celular (9). A citoqueratina 16 (K16) é um marcador de “hiperproliferação” expresso em vários processos patológicos, durante o processo de reparo e em tecidos que apresentam naturalmente alto “turnover” celular (30). O estado hiperproliferativo, indicado pela expressão imunoistoquímica de K16 pelo epitélio suprabasal, foi observado no sarcóide equino. Isto foi notado principalmente naqueles tipos clínicos em que existia o contato entre o componente epitelial e os fibroblastos proliferantes subjacentes. Curiosamente, até mesmo quando o componente epitelial mostrava sinais de hipoplasia a expressão de K16 estava presente, o que pode significar alta rotatividade celular ou maturação epidérmica. O contato direto entre a epiderme e a proliferação de fibroblastos subjacentes favorece a hiperproliferação do componente epidérmico (9).

A progressão no ciclo celular é orquestrada pelas ciclinas e pelas quinases ciclina dependentes (CDKs), sendo o controle negativo exercido pelos inibidores das quinases ciclina dependentes (CDKIs). Entre estes últimos encontram-se as proteínas p21, p27 e p57 (31). A perda das funções destas proteínas pode levar a transformação celular. A hiperexpressão tanto de p27 quanto de ciclina-A já foi demonstrada em fibroblastos bovinos que também expressavam proteína E5 do PVB-1. No entanto, os sarcoides equinos positivos para o mesmo vírus PVB-1, não expressaram níveis detectáveis de ciclina A, CDK-2 e p27. Para o sarcóide equino estes mecanismos precisam ser melhor esclarecidos (24).

Alguns investigadores têm avaliado a participação do gene p53 no sarcóide equino. Bucher (32) não conseguiu detectar mutações no gene p53 nestas lesões tumorais, sugerindo que este gene não teria papel importante na patogênese do sarcóide. Este achado foi corroborado por investigações posteriores em asininos (20). Entretanto, mais recentemente foi demonstrado que 44% das lesões de sarcóide em equinos mostravam localização aberrante perinuclear da proteína p53, sugerindo que a sua inativação não teria origem mutacional, mas a perda da função ocorreria provavelmente devido à localização anormal da proteína (9). Assim também, o status de outros genes supressores tumorais no sarcóide equino precisam ser estabelecidos, já que se tem conhecimento de que os genes indutores de apoptose têm sua função reduzida nas linhagens celulares e nas células tumorais do sarcóide equino (33) O marcador p53 pode ser um importante parâmetro a ser usado como fator prognóstico no que diz respeito à resposta à terapia (9).

COMENTÁRIOS FINAIS

Muitos avanços foram obtidos na caracterização do sarcóide equino, tanto do ponto de vista etiológico quanto clínico. Porém muito ainda precisa ser elucidado no que diz respeito a sua patogênese molecular e sua relação com o comportamento biológico da neoplasia, principalmente com a identificação de marcadores biomoleculares de valor prognóstico. A resposta à terapia no tratamento dos sarcoides equinos não é consistente devido à variabilidade na apresentação clínica das lesões e ao potencial de transformação das lesões em tipos clínicos diferentes dos iniciais durante as frequentes recidivas locais. O esclarecimento sobre os mecanismos de transformação das células normais da pele dos equinos induzidos pelo papilomavírus bovino pode dar origem a métodos de diagnósticos

mais específicos para os casos duvidosos, direcionar o desenvolvimento de medidas profiláticas contra o papilomavirus, assim como sugerir formas de tratamento mais eficazes.

REFERÊNCIAS

1. Ragland WL, Mclaughlin C, Spencer GR. Equine sarcoid. *Equine Vet J.* 1970; 2: 2-11.
2. Marti E, Lazary S, Antczar DF, Gerber H. Report of the first international workshop on equine sarcoid. *Equine Vet J.* 1993; 25: 397-407.
3. Goldschmidt MH, Hendrick MJ. Tumours of the skin and soft tissues. In: Meuten DJ. *Tumors in domestic animals.* 4th ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. p. 88-9.
4. Scott DW, Miller Jr WH. *Equine dermatology.* St Louis: Saunders; 2003.
5. Ginn PE, Mansell JEK, Rakich PM. Skin and appendages. In: Maxie G, editor. *Jubb, Kennedy and Palmer's. Pathology of domestic animals.* 5th ed. Boston: Saunders, 2007. p. 763-4.
6. Plummer CE. Equine eyelid disease. *Clin Tech Equine Pract.* 2005; 4: 95-105.
7. Knottenbelt DC. A suggested clinical classification for the equine sarcoid. *Clin Tech Equine Pract.* 2005; 4: 278-95.
8. McGavin MD, Zachary JF. *Pathologic basis of veterinary disease.* 4th ed. St Louis: Mosby; 2007.
9. Martens A, De Moor A, Demeulemeester J, Ducatelle R. Histopathological characteristics of five clinical types of equine sarcoid. *Vet Sci.* 2000; 69: 295-300.
10. Brostrom H. Equine sarcoids. A clinical and epidemiological study in relation to equine leucocyte antigens (ELA). *Acta Vet Scand.* 1995; 36: 223.
11. Angelos JA. Evaluation of breed as a risk factor for sarcoid and uveitis in horses. *Anim Genet.* 1998; 19: 417.
12. Ramos AT, De Souza AB, Norte DM, Ferreira JLM, Fernandes CG. Tumores em animais de produção: aspectos comparativos. *Cienc Rural.* 2008; 38: 148-54.
13. Valentine BA. Survey of equine cutaneous neoplasia in the Pacific Northwest. *J Vet Diagn Invest.* 2006; 18: 123-6.
14. Knottenbelt DC, Mathews JB. A positive step forwards in the diagnosis of equine sarcoid. *Vet J.* 2001; 161: 224.
15. Knottenbelt DC. Diagnosis and treatment of the equine sarcoid. *In Pract.* 1995; 17: 224.
16. Mohammed HO, Rebhun WC, Antczack DF. Factors associates with the risk of developing sarcoid tumours in horses . *Equine Vet J.* 1992; 24: 165-8.

17. Torrontegui BO, Reid SW. Clinical and pathological epidemiology of the equine sarcoid in a referral population. *Equine Vet Educ.* 1994; 6: 85.
18. Angelos JA, Marti E, Lazary S, Carmichael LE. Characterization of BPV-like DNA in equine sarcoids. *Arch Virol.* 1991; 119: 95-109.
19. Reid SWJ, Smith KT, Jarret WF. Detection, cloning and characterisation of the papillomaviral DNA present in sarcoid tumours of *Equus Asinus*. *Vet Rec.* 1994; 135: 430-2.
20. Nasir L, Mcfarlane ST, Torrontegui BO, Reid SWJ. Screening for papillomavirus in peripheral blood cells of donkeys with and without sarcoids. *Res Vet Sci.* 1997; 63: 289-90.
21. Yuan ZQ, Gallagher A, Gault EA, Campo MS, Nasir L. Bovine Papillomavirus infection in equine sarcoids and in bovine bladder cancers. *Vet J.* 2007; 174: 599-604.
22. Chambers G, Ellsmore VA, O'brien PM, Reid SWJ, Love S, Campo MS, et al. Association of bovine papillomavirus with the equine sarcoid. *J Gen Virol.* 2003; 84: 1055-62.
23. Meredith D, Elser AH, Wolf B, Soma LR, Donawick WJ, Lazary S. Equine leukocyte antigens: relationships with sarcoid tumors and laminitis in two pure breeds. *Immunogenetics.* 1986; 23: 221-5.
24. Nixon C, Chambers G, Ellsmore V, Saveria Campo M, Burr P, Argyle DJ, et al. Expression of cell cycle associated proteins cyclin A, CDK-2, p27 and p53 in equine sarcoids. *Cancer Lett.* 2005; 221: 237-45.
25. Phillips BS, Kass PH, Naydan DK, Winthrop MD, Griffey SM, Madewell BR. Apoptotic and proliferation indexes in canine lymphoma. *J Vet Diagn Invest.* 2000; 12:111-7.
26. Roels SS, Tilmant R, Ducatelle R. PCNA and KI-67 Proliferation markers as criteria for prediction of clinical behaviour of melanocytic tumours in cats and dogs. *J Comp Pathol.* 1999; 121: 13-24.
27. Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Gerlach C, et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen is defined by mononuclear antibody ki-67. *Am J Pathol.* 1991; 138: 867-73.
28. Alves VAF, Bacchi CE, Vassalo J. Manual de imuno-histoquímica. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia; 1999.
29. Bogaert L, Poucke MV, Debaere C, Dewulf J, Peelman L, Ducatelle R, et al. Bovine papillomavirus load and mRNA expression, cell proliferation and p53 expression in four clinical types of equine sarcoid. *J Gen Virol.* 2007; 88: 2155-61.
30. Lane EB, Alexander CM. Use of keratin antibodies in tumor diagnosis. *Semin Cancer Biol.* 1990; 1: 165-79.

31. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins patologia básica. 8ªed. Rio de Janeiro: Saunders; 2008.
32. Bucher K, Szalai G, Marti E, Griot-Wenk ME, Lazary S, Pauli U. Tumour suppressor gene p53 in the horse: identification, cloning, sequencing and a possible role in the pathogenesis of equine sarcoid. Res Vet Sci. 1996; 61: 114-9.
33. Yuan ZQ, Gault EA, Gobeil P, Nixon C, Campo L, Nasir L. Establishment and characterization of equine fibroblast cell lines transformed in vivo and in vitro by BPV-1: Model systems for equine sarcoids. Virology. 2008; 373: 352-61.

Recebido em: 09/09/2009

Aceito em: 27/04/2010